Aus der Inneren Abteilung
des Städt. Krankenhauses für Chronisch- und Alterskranke Charlottenburg

Chefärztin: Frau Professor Dr. med. Ingeborg Falck

DER TUBERKULINTEST NACH MENDEL-MANTOUX IN DER GERIATRIE

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Carina Bork, geb. Claudius
aus Coswig / Anhalt

1978

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544728_0063

Aus der Inneren Abteilung
des Städt. Krankenhauses für Chronisch- und Alterskranke Charlottenburg

Chefärztin: Frau Professor Dr. med. Ingeborg Falck

DER TUBERKULINTEST NACH MENDEL-MANTOUX IN DER GERIATRIE

**Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin**

vorgelegt von
Carina Bork, geb. Claudius
aus Coswig / Anhalt

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Referent: Frau Prof. Dr. I. Falck
Korreferent: Prof. Dr. K.-E. Gillert

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am : 24. April 1978

I N H A L T

		Seite
Einleitung		4
1.0.0.0.	Die Tuberkulinreaktion als Überempfindlichkeitsreaktion vom Spättyp	5
1.1.0.0.	Allgemeines	5
1.2.0.0.	Die Immunzellen	7
1.3.0.0.	Die mononucleären Phagocyten (freie Makrophagen)	9
1.4.0.0.	Die verzögerte Reaktion durch Zusammenwirken von Immunzellen und Makrophagen	11
2.0.0.0.	Immunitätsverhalten im Alter	13
2.1.0.0.	Theoretische Grundlagen	13
2.2.0.0.	Die altersbedingten Veränderungen des Immunsystems	16
2.2.1.0.	Die morphologischen Veränderungen lymphatischer Gewebe im Alter	16
2.2.2.0.	Die funktionellen Veränderungen des Immunsystems im Alter	17
3.0.0.0.	Die Untersuchung: Der Tuberkulintest bei alten Menschen	21
3.1.0.0.	Das untersuchte Krankengut und Methoden	21
3.1.1.0.	Patienten des Krankenhauses für Chronisch- und Alterskranke (Patienten-Gruppe 1)	21
3.1.2.0.	Patienten der Lungenklinik (Patienten-Gruppe 2)	22
3.1.2.1.	Das Patientengut nach Alter und Geschlecht	23
3.2.0.0.	Der Ausfall der Tuberkulinreaktion	26
3.2.1.0.	Die Spezifität und Sensitivität des Tuberkulintests	26
3.2.2.0.	Der positive und negative Ausfall der Tuberkulinreaktion	28

Seite

3.2.3.0. Aufschlüsselung des Tuberkulintests 31

3.2.4.0. Ausfall der Tuberkulinreaktion in Abhängigkeit vom Alter 33

3.3.0.0. Klinische Gesichtspunkte 40

3.3.1.0. Klinik für Chronisch- und Alterskranke 40

3.3.1.1. Die negativ Reagierenden der Patienten-Gruppe 1 43

3.3.2.0. Lungenklinik 44

3.3.2.1. Die negativ Reagierenden der Patienten-Gruppe 2 49

4.0.0.0. Diskussion 51

4.1.0.0. Die Bedeutung des Tuberkulintests im Alter für die Aktivitätsdiagnose einer Tuberkulose 51

4.2.0.0. Tuberkulintest im Alter und Immunitätsverlust 55

5.0.0.0. Zusammenfassung 61

Literatur

E i n l e i t u n g

In der vorliegenden Arbeit wird geprüft, ob das Ergebnis der Tuberkulintestung nach Mendel-Mantoux bei älteren Menschen über die epidemiologische Bedeutung hinaus Hinweise für die Aktivitätsdiagnose einer Tuberkulose geben kann.

Die Fragestellung berührt generell den Problemkreis der in der Literatur diskutierten Abnahme der zellulären Immunantwort im Alter. Der Tuberkulintest gilt als klassisches Beispiel der Überempfindlichkeitsreaktion vom Spättyp. Aus den Ergebnissen der Tuberkulinreaktion speziell bei alten und chronisch kranken Menschen ergeben sich unter Umständen Rückschlüsse auf ihre Immunantwort.

1.0.0.0. Die Tuberkulinreaktion als Überempfindlichkeitsreaktion vom Spättyp

1.1.0.0. Allgemeines

Als Tuberkulinreaktion wird die lokale (cutane) Überempfindlichkeitsreaktion gegen Tuberkulin bezeichnet. Sie gehört einem weit verbreiteten allergischen Reaktionstyp, der Überempfindlichkeitsreaktion vom Spättyp, an. Jede Auseinandersetzung des Organismus mit lebenden oder toten Tuberkulosebakterien führt zu einer Überempfindlichkeit gegen Tuberkulin. Die klinische Manifestation ist dabei ohne Bedeutung (Gillissen). Der Tuberkulintest nach Mendel-Mantoux ermöglicht die Feststellung des Grades der Überempfindlichkeit gegenüber Tuberkuloprotein (Humphry and White). Bei positivem Ausfall zeigt er an, daß die betreffende Person eine Infektion mit Tuberkulosebakterien überstanden hat oder damit infiziert ist. Nach Birkhäuser ist der Tuberkulintest in erster Linie ein qualitativ zu wertender Hauttest, der anzeigen soll, ob sich im Organismus lebende Tuberkelbakterien befinden. Bei negativem Tuberkulintest, sicherer Tuberkuloseanamnese mit röntgenologisch nachweis-

baren Restherden kann man eine biologische Ausheilung annehmen, d. h., die Restherde sind als spezifische Narben frei von Tuberkulosebakterien anzusehen (Unholtz). Nicht alle Infizierten entwickeln eine Überempfindlichkeit gegen Tuberkulin. Dies ist am Beispiel der BCG-Impfung häufig beobachtet worden.

Beim Tuberkulintest nach Mendel-Mantoux werden 0,1 ml einer standardisierten Tuberkuloproteinlösung intracutan injiziert. Man benutzt dazu entweder Alttuberkulin aus einem konzentrierten Kulturfiltrat von Tuberkelbakterien des Menschen oder des Rindes; oder man nimmt Tuberkulin aus teilweise gereinigtem Protein vom Kulturfiltrat menschlicher Tuberkelbakterienstämme (z. B. PPD oder Tuberkulin GT Hoechst). Die injizierte Menge wird in Tuberkulineinheiten angegeben, die auf die Aktivität eines internationalen Standardpräparates bezogen sind.

Epidemiologisch gelten die Monoteste (z. B. Tubergentest, Tinetest) als ausreichend. Im klinischen Bereich geht man davon aus, daß zur Klärung der Aktivitätsdiagnose einer Tuberkulose oder bei differentialdiagnostischen Erwägungen die Tuberkulintestung nach Mendel-Mantoux zur

Reizschwellenbestimmung erforderlich ist. Die Tuberkulinreizschwelle schwankt beim infizierten Menschen zwischen 0,01 TE und 100 TE (Unholtz).

Nach Humphrey and White handelt es sich bei der Tuberkulinreaktion um eine spezifisch ausgelöste, sich langsam entwickelnde gemischtzellige Reaktion, an der besonders Lymphocyten und Makrophagen beteiligt sind. Sie stellt eine Manifestation der zellulären Immunantwort dar. Diese entsteht nach Zusammentreffen des Organismus mit einem Antigen (Humphrey and White sowie Steffen). Beim ersten oder sensibilisierenden Kontakt des Organismus mit dem Antigen kommt es zur Bildung von Immunzellen als dem Produkt der zellulären Immunantwort (Steffen).

1.2.0.0. Die Immunzellen

Die Immunzellen sind Zellen, die während der Überempfindlichkeitsreaktion vom Spättyp auftreten, den Überempfindlichkeitszustand auf nicht sensibilisierte Empfänger übertragen können und zu einer spezifischen Reaktion mit dem Antigen befähigt erscheinen (Steffen).
Es handelt sich bei den Immunzellen um kleine Lymphocyten (Humphrey and White).

Von Cottier u. a. werden sie als spezifisch sensibilisierte kleine Lymphocyten bezeichnet. Der Ursprung aller Lymphocyten liegt im Knochenmark. Hier befinden sich die Stammzellen. Über den Kreislauf bilden diese Stammzellen in verschiedenen Organen Kolonien. Die Genese der an der Überempfindlichkeitsreaktion vom Spättyp beteiligten Lymphocyten stellt sich folgendermaßen dar (Cottier u. a., Nossal): In der Mitte des Embryonallebens gelangen Stammzellen in die Thymusanlage und differenzieren sich dort zu Lymphocyten (Thymocyten oder T-Zellen). Viele dieser T-Zellen scheinen abzusterben, ohne den Thymus zu verlassen (Humphrey and White). Ein Teil von ihnen verläßt den Thymus und erreicht auf dem Blutwege die verschiedensten Lymphknoten und die Milz. Diese Organe werden thymusabhängig oder thymusstämmig genannt. Die Lymphocyten siedeln sich in den paracorticalen- oder Marginalzonen der Lymphknoten an, ferner in einem Mantel, der die Zentralarterien der Malphigischen Follikel der Milz umgibt. Sie sind nicht an einen Ort gebunden, d. h. sie zirkulieren. Die vom Thymus stammenden kleinen Lymphocyten sind langlebig und werden ständig von ihm abgegeben. Ihre Zahl wird wahrscheinlich auch durch Vermehrung in den Lymphknoten aufrecht erhalten. Ein weiteres Charakteristikum ist ihre mitotische Teilung, die

unter blastenartiger Gestaltumwandlung vor sich geht. Zur Teilung lassen sie sich durch sogenannte transformierende Agentien - z. B. Phytohämanggglutinin (PHA) - anregen (Humphrey and White; Macher$_2$).

Der Kontakt der Immunzelle mit dem Antigen, das ihre Bildung veranlaßt hat, vollzieht sich durch Rezeptoren von Proteincharakter. Diese trägt die Zelle an ihrer Zellmembran (Macher, v. Nossal und Sommer). In den spezifisch sensibilisierten kleinen Lymphocyten löst die Kontaktaufnahme die Synthese bestimmter Proteine aus, die als Lymphokine bezeichnet werden (Dumonde). Die Lymphokine entwickeln biologische Aktivitäten folgender Art:
Sie ziehen mononucleäre Zellen aus der Gefäßbahn; durch Lähmung ihrer Migrationsfähigkeit bringen sie die Zellen am Reaktionsort zur Akkumulation und befähigen sie zur Phagocytose sowie zu cytotoxischen Aktionen gegen antigentragende Zielzellen (Averbach und Klujev; Cottier; Macher$_1$).

1.3.0.0. Die mononucleären Phagocyten (freie Makrophagen)

Als mononucleäre Phagocyten oder freie Makrophagen werden Zellen bezeichnet, die folgende Eigenschaften besitzen: die Fähig-

keit (a) zur intensiven Phagocytose, (b) zur Ausbreitung und Haftung an Glasflächen und (c) auf besondere Art die Zelloberfläche zu bewegen (Cottier sowie Hess, Roos und Sordat). Ihre Stammzellen befinden sich in Knochenmark (Fischer und Schmalzl; Furth und Dieselhoff-Den Dulk; Volkmann und Gowans). Die unreifste im Knochenmark nachweisbare Vorläuferzelle ist der Promonocyt. Dieser ist teilungsfähig. Aus ihm gehen zwei Monocyten hervor, die sofort im Blutstrom erscheinen. Nur eine kleine Reserve verbleibt im Knochenmark (Furth sowie Hirsch and Fedorko). Die Monocyten, die in Zirkulation kommen, können wegen ihrer amöboiden Beweglichkeit im Kapillargebiet des Gefäßsystems in die verschiedenen Gewebe austreten. Im Gewebe werden sie als ruhende Makrophagen bezeichnet (Roos). Wenn es zu einer Makrophagenaktivierung kommt, d. h. wenn ein ruhender Makrophage oder ein Monocyt im Blutstrom mit phagocytierbarem Material in Berührung kommt, erhalten sie eine besonders gesteigerte Phagocytosefähigkeit (Cottier u. a.). Roos nennt sie aktivierte Makrophagen.

1.4.0.0. Die verzögerte Reaktion durch Zusammenwirken von Immunzellen und Makrophagen

Die spezifisch sensibilisierten kleinen Lymphocyten gelten als die Mediatoren der zellulären Immunantwort, d. h. sie vermitteln die immunologische Spezifität (Humphrey and White). Ihre Bildung bzw. ihr Vorhandensein ist für die Überempfindlichkeitsreaktion vom Spättyp Voraussetzung (Anarson und Waksman; Rohr). Es bedarf aber ebenso der Makrophagen (Volkman and Collins), die das Effektorsystem der zellvermittelten Immunität darstellen (Macher und Sommer). Ohne Makrophagen gibt es keine wirksame Antigenelimination. Sie werden immunologisch spezifisch herbeigerufen, um dann unspezifisch immunologisch zu agieren. Auf diese Weise wird allmählich - verzögert - eine entzündliche Gewebsreaktion aufgebaut (Macher$_1$, Maßhoff; Steffen).
Dieser verzögerte Reaktionsablauf ist das Charakteristikum der Überempfindlichkeitsreaktion vom Spättyp, der erstmals von Zinsser 1921 beschrieben wurde. Folgende charakteristische Veränderungen lassen sich feststellen: Nach i.c.-Injektion von Tuberkulin tritt beim tuberkulösen - oder tuberkulose-sensibilisiertem Organismus die allergische Reaktion mit einem Maximum nach 24 - 72 Stunden verspätet auf. Es

handelt sich um eine lokale (cutane) Reaktion, die makroskopisch durch Induration und Erythem gekennzeichnet ist (Steffen).

Eine passive Übertragung der Überempfindlichkeitsraktion vom Spättyp auf einen nicht überempfindlichen Organismus gelingt nur mit Lymphocyten sensibilisierter Spender (Humphrey and White; Maßhoff; Müftüoglu and Yalcin; Steffen; Tsuyuguchi and Kohmo). Diese Lymphocyten können aus den Lymphknoten, der Milz oder dem Ductus thoracicus stammen; sie können Zellen des Peritonealexsudats oder des Blutes sein (Steffen).

Der erste Beweis für die pathogenetische Bedeutung der Lymphocyten wurde 1942 von Landsteiner und Chase erbracht. In Fortsetzung dieser Versuche gelang Chase 1945 die passive Übertragung der Tuberkulinüberempfindlichkeit durch Peritonealexsudatzellen auf nicht vorsensibilisierte Tiere.

2.0.0.0. Immunitätsverhalten im Alter

2.1.0.0. Theoretische Grundlagen

Im Jahre 1962 ist zunächst Walford mit einer ausführlichen immunologischen Theorie des Alterns hervorgetreten. Diese besagt, daß sogenannte "Mutator-Gene", die speziell für die Gewebsverträglichkeit zuständige Gene kontrollieren, zum Ende der reproduktiven Phase ihre Steuerungsfähigkeit verlieren. Die Folge ist ein fortschreitender Verlust der Selbstregulierung homöostatischer Mechanismen und immunologischer Fähigkeiten, wodurch die senile Phase des Alterns mit den Altersleiden ("diseases of aging") eintritt. Diese Immuntheorie des Alterns stimmt seiner Meinung nach überein mit den Ideen über die biologische Entwicklung des Immunsystems, wie sie die Kenntnis vom System der Gewebsverträglichkeit und viele experimentelle Daten und Beobachtungen nahelegen. Deshalb faßte er in der Folge seine Immuntheorie des Alterns nicht, wie ursprünglich vorgesehen, allein als eine pathogenetische Theorie auf, sondern schlug ihre Erweiterung zu einem ätiologischen Erklärungszusammenhang vor (Walford$_{1,2}$).

Auch nach Burnet ist das Altern von immunologischen Prozessen abhängig. Für ihn ist das Altern das Ergebnis genetisch programmierter evolutionärer Prozesse. Das genetische Programm wird im wesentlichen durch eine eingebaute "metabolische Uhr" gesteuert, die am klarsten in der Grenzziehung vom normalen zellulären Teilungswachstum zur Zellwucherung in Erscheinung tritt. Burnet bezeichnet diese Grenze unter Hinweis auf die Untersuchungen Hayflicks als "Hayflick limit". Die verschiedenen Organe oder Systeme benötigen unterschiedliche Zeiten, um ihren Vorrat an Zellen zu verbrauchen. Manche Systeme erreichen diese Endgrenze nie. Das lebenswichtige System jedoch, das seinen Vorrat als erstes erschöpft hat, ist als der wichtigste Determinant des Alterns anzusehen. Es weist alles daraufhin, daß das Schlüsselsystem, dessen Erschöpfung in erster Linie für den Alterungsprozeß der Säugetiere verantwortlich ist, im thymusabhängigen Immunsystem zu finden ist. Seine wichtigste Funktion ist die immunologische Überwachung, d. h. die Fähigkeit, mit zellulären Unregelmäßigkeiten umzugehen, die aus somatischer Mutation resultieren. Diese von Walford nicht erwähnte immunologische Kontrolle empfindet Burnet als den wichtigsten Punkt immunologischer Forschung. Er hält sie für gleich wichtig im Prozeß des Alterns wie auch bei der Entstehung von Malignomen.

Nach Greenberg und Yunis sind beim Alterungsprozeß ein primäres und ein sekundäres Ereignis zu unterscheiden: Das primäre Altern als eine Periode chronologischen Älterwerdens, gekennzeichnet als genetisch vorbestimmtes Absinken funktioneller Wirksamkeit. Dieser Vorgang sei entweder mit dem Immunsystem verbunden oder werde von ihm kontrolliert. Das sekundäre Altern umfasse alle pathologischen- und Erkrankungsprozesse, die gewöhnlich mit dem Älterwerden verknüpft seien, ohne daß eine direkte kausale Beziehung hergestellt werden könne. Die Erkrankungsprozesse könnten aus der Unzulänglichkeit des Immunsystems resultieren.

Veränderungen des Immunsystems müssen nach Mackay mit der Abnahme des thymusabhängigen Immunzellsystems in Zusammenhang gebracht werden. Er sieht das Altern des Menschen und seine immunologischen Funktionen als Ausdruck lebenslanger morphologischer Veränderungen in den zentralen und peripheren lymphatischen Geweben und von Funktionsänderungen in humoraler- und zellvermittelter Immunität.

2.2.0.0. Die altersbedingten Veränderungen des Immunsystems

2.2.1.0. Die morphologischen Veränderungen lymphatischer Gewebe im Alter

Zum zentralen lymphatischen Gewebe zählt Mackay den Thymus und das Knochenmark. Der Thymus fungiere als Lieferant der T-Zellen, die als Mediatoren der zellulären Immunantwort gelten. Das Knochenmark sei Lieferant des B-Zellsystems, des Trägers der humoralen Immunantwort.
Die Gewicht- und Größenabnahme des Thymus nach der Geschlechtsreife seien bekannt, es blieben jedoch Reste von funktionstüchtigem Gewebe erhalten (Hamperl). Quantitative Studien über die lymphatische Komponente des Knochenmarks während des Alterns stehen nicht zur Verfügung. Man nimmt an, daß es zu einer Zunahme der Plasmazellen kommt.

Zum peripheren lymphatischen Gewebe rechnet Mackay Lymphknoten und alle anderen lymphatischen Gewebe. Auch diese verfallen mit zunehmendem Alter einer langsamen Rückbildung (Denz; Hamperl; Walford$_2$). Die Anzahl der Lymphocyten im strömenden Blut ist bei einem gesunden Menschen in allen Altersstufen gleich (Zacharski u. a.).

Auch altersabhängige Veränderungen im Verhältnis der B- zu den T-Lymphocyten sind nicht zu beobachten (Mackay).

2.2.2.0. Die funktionellen Veränderungen des Immunsystems im Alter

Die qualitative und die quantitative Zusammensetzung der Serumeiweißkörper bleiben im Laufe des Lebens nicht konstant, sondern sind im Rahmen des physiologischen Alterns ganz bestimmten Veränderungen unterworfen. Mit zunehmendem Alter kommt es zu einer Verminderung des Gesamteiweißes (Nöcker). Der Albuminspiegel sinkt ab, während es parallel dazu zu einer Zunahme der Globuline kommt, besonders der Gamma-Globuline (Walford). Innerhalb der Gamma-Globulinfraktion haben Haferkamp und Mitarbeiter eine Zunahme der Ig G- und Ig A-Globuline festgestellt, keine Veränderung der Ig M-Globuline. Waldorf u.a. haben bei Personen zwischen 59 und 99 Jahren kein Abweichen der Serumkonzentrationen der Immunglobuline feststellen können.

Die sogenannten normalen oder natürlichen Antikörper, d. h. die Antikörper, die nach der Geburt entstehen, ohne daß ein spezifischer Reiz nachweisbar gewesen wäre (Humphrey and White), nehmen im Alter kon-

tinuierlich ab (Mackay).

Veränderungen der humoralen Immunität im Alter werden von Greenberg und Yunis angenommen. Friedberger und Mitarbeiter haben gefunden, daß die konstitutionelle Antikörperkurve mit steigendem Alter fällt (auch Seifert). Experimentell stießen sie auf einen Abfall der Haemolysine älterer Menschen gegenüber Hammelblut und der Haemagglutinine gegenüber Kaninchenblut. Baumgartner (1 + 2) stellte eine quantitative und qualitative Abnahme der Antikörper fest. In Übereinstimmung damit steht die Aussage von Wildführ, der nach Typhusvakzination ein signifikantes Zurückbleiben der Titerhöhen bei Personen über 60 Jahren feststellte.

Nach Mackay jedoch ist der Prozeß des Alterns nicht mit einem auffälligen Abfall der primären oder sekundären humoralen Immunantwort verbunden, wenn es sich um potente Antigene handelt. Diese Ansicht wird bestätigt durch das Ergebnis von Influenzavakzinationen bei alten und chronisch kranken Patienten (Ablorh-Odjidja; Falck und Eggert; Glüse).

Mackay gelangt aber zu der Schlußfolgerung, daß es , wohl bedingt durch den T-Zellenverlust im Alter, zu einer Abnahme der zellu-

lären Immunantwort kommt (Hirukawa and Makinodan). Dies ist am Beispiel der primär verzögerten Überempfindlichkeitsreaktion mit neuen Allergenen, z. B. DNCB, geprüft worden, und mit Antigenen, von denen man annehmen konnte, daß sich der Mensch schon früher mit ihnen auseinandergesetzt hatte. Waldorf fand keinen signifikanten Abfall der positiven Tuberkulinreagenten mit zunehmendem Alter. Indessen konnte er bei 94 % seiner unter 69-jährigen Patienten eine Sensibilisierung gegen DNCB beobachten; bei den zwischen 59- und 99 Jahre alten Patienten waren es nur noch 72 % (auch Gross). Er schließt daraus, daß weiter zurückliegende Informationen erhalten geblieben zu sein scheinen, während die Fähigkeit zum Erkennen neuer Antigene verloren gegangen sein dürfte. Droller und Mitarbeiter stellten einen auffallenden Abfall der positiv Reagierenden auf die Tuberkulinreaktion nach Mendel-Mantoux fest.

Die Lymphocytentransformationsfähigkeit durch PHA und PPD ist beim älteren Menschen deutlich herabgesetzt (Heine u. a.; Pisciotta u. a.). Heine u. a. sind der Auffassung, daß dies auf eine Abnahme der Reaktionsfähigkeit der Lymphocyten im Alter schließen läßt. Zum gleichen Ergebnis kommt Pisciotta: Im Gegensatz zu den Stimulierungsversuchen war die Lymphocyten-

mischreaktion bei älteren Personen nicht abgeschwächt. Diese immunologische Reaktion auf Gewebsantigene, die nach Humphrey and White wahrscheinlich von der Gegenwart zellvermittelter Immunität abhängt, ist demnach durch das Alter, anders als bei der Gedächtnisfunktion und der Neuerkennung von Antigenen, nicht herabgesetzt. Heine u. a. sehen die Reaktion auf Gewebsantigene als die bedeutenste aller Lymphocytenreaktionen an, weil sie zwischen Eigen- und Fremdgewebe differenziert. Daraus schließen sie, daß diese Reaktion am längsten erhalten bleibt, wenn schon andere Lymphocytenreaktionen defekt erscheinen.

Autoimmunkörper nehmen im Alter deutlich zu (Mackay; Walford), nicht aber die meisten Autoimmunkrankheiten (Falck$_1$).

Zusammenfassend ergibt sich, daß die immunologischen Veränderungen im Alter in Verbindung stehen mit der altersabhängigen Atrophie des Thymus und der damit zusammenhängenden Abnahme des T-Zellsystems. Die humorale Immunität scheint im Alter nicht beeinträchtigt zu sein. Möglich ist es, daß die fehlende Kontrolle durch die T-Zellen mit zunehmendem Alter die ansteigende Häufigkeit der Autoimmunkörper bestimmt (Mackay).

3.0.0.0. Die Untersuchung: Der Tuberkulintest bei alten Menschen

3.1.0.0. Das untersuchte Krankengut und Methoden

3.1.1.0. Patienten des Krankenhauses für Chronisch und Alterskranke (Patienten-Gruppe 1)

Auf der Inneren Abteilung eines Kranken hauses für Chronisch und Alterskranke in Berlin sind seit 1963 sporadisch Tuberkulintestungen nach Mendel-Mantoux mit dem Tuberkulin GT der Stärken 0,1 TE bis 1000 TE vorgenommen worden. Zur Auswertung dieser Testergebnisse wurden die verfügbaren 3665 Krankengeschichten auf die vorgenommenen Tuberkulintests hin durchgesehen. Es wurden 425 getestete Personen herausgefunden. Hinzugenommen wurden weitere 204 Patienten, die 1975/76 in derselben Klinik in gleicher Weise Tuberkulintestungen, allerdings ohne Verwendung von 1000 TE, unterworfen worden sind. Bei den 425 vorher getesteten Personen wurde ein bei 1000 TE positives Ergebnis nicht bewertet. Die Testung erfolgte bei allen Patienten wechselseitig an beiden Unterarmen intracutan. Es wurden 0,1 ml der jeweiligen Lösung injiziert, bei negativem Ausfall des Tests wurde die Prüfung der Allergielage mit der nächst höheren Stärke am anderen Arm fort-

gesetzt. Der Test wurde 48 - 72 Stunden nach der Injektion abgelesen. Als positiv wurde eine Infiltration von mindestens 5 mm Durchmesser angesehen. Die Testung wurde von den jeweils zuständigen Stationsärzten durchgeführt und beurteilt.

Bei den insgesamt 629 Patienten waren zum Zeitpunkt der Testung keine aktiven tuberkulösen Erkrankungen bekannt. Ihnen stellten wir eine gleiche Anzahl von Personen gleicher Altersstruktur gegenüber, die wegen aktiver Tuberkulose der Lunge oder anderer Organe in einer Berliner Lungenklinik in der Zeit von 1970 bis 1974 stationär behandelt worden sind. Dies war dank der vorzüglichen Dokumentation dieser Klinik möglich.

3.1.2.0. Patienten der Lungenklinik (Patienten-Gruppe 2)

In dieser Lungenklinik werden seit 1953 routinemäßig alle erstmals aufgenommenen Patienten mit dem Tuberkulin GT nach Mendel-Mantoux getestet. Die Injektion erfolgt immer in die Rückenhaut zwischen Oberrand des M. trapezius und oberem Schulterblattwinkel intracutan. Die Ablesung erfolgt zwischen 48 und 72 Stunden später. Als positiv gelten Reaktionen von mehr

als 5 mm Durchmesser. Die Testung wird mit 0,1 TE begonnen. Bei negativem Ausfall der Reaktion nach 48 Stunden wird über die Stärken 1 TE, 10 TE bis 100 TE getestet. Testungen mit 1000 TE unterbleiben. Es herrscht im Schrifttum Einigkeit darüber, daß die Grenze der Spezifität der Tuberkulinreaktion bei 100 TE liegt. Bei einer bei 100 TE negativen Tuberkulinreaktion kann eine tuberkulöse Erkrankung im allgemeinen ausgeschlossen werden (Unholtz).

3.1.2.1. Das Patientengut nach Alter und Geschlecht

Die Testergebnisse aus beiden Kliniken wurden unter Berücksichtigung der verschiedensten Gesichtspunkte, die im folgenden dargestellt werden, ausgewertet. Die Patienten des Krankenhauses für Chronisch und Alterskranke werden als Patienten-Gruppe 1 (Patienten ohne Tuberkulose), die der Lungenklinik als Patienten-Gruppe 2 (Patienten mit Tuberkulose) bezeichnet.

Es war beabsichtigt, das Ergebnis der Tuberkulintestungen der Altersgruppe ab 65 Jahren auszuwerten. Wie sich jedoch herausstellte, war unter den getesteten Patienten der Patienten-Gruppe 1 ein größerer

Anteil, nämlich 9,9 % unter 65 Jahre alt, wobei von diesen - bezogen auf alle Patienten der Patienten-Gruppe 1 - 8 % in die Altersgruppe zwischen 55 und 64 Jahren fielen. Weil indes unterstellt werden darf, daß sie wegen ihres Aufenthaltes gerade in dieser Klinik als biologisch vorgealtert angesehen werden können, schien es vertretbar, sie in die Untersuchung über die Ergebnisse der Tuberkulintestung bei älteren Menschen mit einzubeziehen.

Genaue Angaben über die Verteilung von Geschlecht und Lebensalter sind in Tabelle 1 zusammengefaßt.

Tabelle 1

	Patienten - Gruppe 1			Patienten - Gruppe 2		
Alter	Frauen	Männer		Frauen	Männer	
1 - 54	5 0,8 %	7 1,1 %	12 1,9 %	./.	./.	./.
55 - 64	34 5,4 %	16 2,5 %	50 7,9 %	1 0,2 %	1 0,2 %	2 0,3 %
65 - 75	126 20,0 %	57 9,1 %	183 29,1 %	137 21,7 %	247 39,3 %	384 61,0 %
76 - 85	215 34,2 %	67 10,6 %	282 44,8 %	110 17,5 %	103 16,4 %	213 33,9 %
86 - 95	83 13,2 %	15 2,4 %	98 15,6 %	18 2,9 %	11 1,7 %	29 4,6 %
über 95	4 0,6 %	./.	4 0,6 %		1 0,2 %	1 0,2 %
Total	467 74,2 %	162 25,8 %	629	266 42,3 %	363 57,7 %	629

Wie die Tabelle deutlich zeigt, stimmt der prozentuale Anteil der Geschlechter in beiden Patientengruppen nicht miteinander überein. Der Anteil der Frauen bei Patienten-Gruppe 1 mit den verschiedensten inneren Erkrankungen ist mit 74,2 % höher. Bei Patienten-Gruppe 2, bei der die Tuberkulose als Grundkrankheit an erster Stelle steht, beträgt der Anteil der Frauen lediglich 42,3 %.

3.2.0.0. Der Ausfall der Tuberkulinreaktion

3.2.1.0. Die Spezifität und Sensitivität des Tuberkulintests

Diese ist für beide Patienten-Gruppen in der folgenden Abbildung 1 dargestellt.

Abbildung 1

Tuberkulintest

Tuberkulose	Negativ	Positiv	
NEIN	Spezifität = $\frac{\alpha}{n_1}$ $\frac{93}{629} = 0{,}147$ 93	falsch pos. = $\frac{b}{n_1}$ $\frac{536}{629} = 0{,}852$ 536	n_1 629
JA	falsch neg. = $\frac{c}{n_2}$ $\frac{25}{629} = 0{,}04$ 25	Sensitivität = $\frac{d}{n_2}$ $\frac{604}{629} = 0{,}96$ 604	n_2 629
	n_3 118	n_4 1140	1258

In unserem besonderen Patientengut liegt die Sensitivität des Tuberkulintests, d. h. die relative Häufigkeit eines positiven Ergebnisses unter allen Patienten mit Tuberkulose, bei 0,96. Die falsch negativen Befunde liegen bei 0,04. Die Spezifität des Tuberkulintests, d. h. die relative Häufigkeit eines negativen Testergebnisses unter den Patienten, die keine Tuberkulose haben, liegt bei 0,14. Die falsch positiven Ergebnisse liegen bei 0,85.

3.2.2.0. Den positiven und negativen Ausfall der Tuberkulinreaktion bei Frauen und Männern der Patienten-Gruppe 1 und der Patienten-Gruppe 2 zeigt Tabelle 2.

Es ergibt sich, daß bei Patienten ohne Tuberkulose 536 (85,2 %) Patienten positiv und 93 (14,8 %) Patienten tuberkulinnegativ reagiert haben.

Bei Patienten mit Tuberkulose finden sich 604 (96 %) Patienten mit positiver Reaktion gegenüber 25 (4 %) Patienten mit negativer Reaktion.

Unter den Patienten der Patienten-Gruppe 1 befinden sich 467 (74,2 %) Frauen. Sie

sind an der Zahl der festgestellten positiven Reaktionen mit 386 (82,7 %) und bei der Summe der negativen Reaktionen mit 81 (17,3 %) Patienten vertreten.

Die Zahl der Männer beträgt 162 (25,8 %). Bei 150 (92,6 %) von ihnen finden sich positive Reaktionen und bei 12 (7,4 %) negative Reaktionen.

Die Patienten der Patienten-Gruppe 2 umfassen 266 (42,3 %) Frauen und 363 (57,7 %) Männer. Der Anteil positiv reagierender Frauen beträgt 252 (94,7 %), negativ haben 14 (5,3 %) Frauen reagiert. Bei den Männern reagierten 352 (97,0 %) Personen tuberkulinpositiv und 11 (3,0 %) tuberkulinnegativ.

Mit dem Chiquadrattest wurde geprüft, ob das Geschlecht einen Einfluß auf den Ausgang der Tuberkulinreaktion hat:

Bei Probanden mit gesicherter Tuberkulose war eine Geschlechtsabhängigkeit nicht feststellbar (χ^2 = 2,0), bei Probanden ohne Tuberkulose war ein Einfluß zu erkennen (χ^2 = 9,4). Es ist anzunehmen, daß dieser Unterschied durch den höheren Anteil der Frauen an der Gesamtzahl dieser Gruppe bedingt ist.

Tabelle 2

Patienten ohne Tuberkulose

Tuberkulinreaktion:	positiv	negativ	
Frauen	386	81	467 74,2 %
Männer	150	12	162 25,8 %
insgesamt	536 85,2 %	93 14,8 %	629 100 %

Patienten mit Tuberkulose

Tuberkulinreaktion:	positiv	negativ	
Frauen	252	14	266 42,3 %
Männer	352	11	363 57,7 %
insgesamt	604 96 %	25 4 %	629 100 %

3.2.3.0. Aufschlüsselung des Tuberkulintests

Die Aufschlüsselung des Tuberkulintests beider Patientengruppen nach den verschiedenen Teststärken ergibt sich aus der Tabelle 3.

Wie die Tabelle deutlich macht, sind zwischen den beiden Patienten-Gruppen Unterschiede in den einzelnen Teststärken vorhanden.

Der Chiquadrat-Test auf die in Tabelle 3 dargestellten Unterschiede in der Tuberkulinempfindlichkeit von Patienten ohne und mit Tuberkulose war signifikant ($\chi^2 = 87{,}1$). Dazu ist zu bemerken: das Testergebnis sagt nur qualitativ ja zu der Frage der unterschiedlichen Besetzungsproportionen und liefert keine quantitative Angabe über die Größe der Unterschiede. Da der Test zwischen an Tuberkulose Erkrankten und nicht an Tuberkulose Erkrankten trennen soll, ist der Ausgang des Tests selbstverständlich.

Tabelle 3

Tuberkulintest:	0,1 TE	1 TE	10 TE	100 TE	100 TE neg.	
Patienten - Gruppe 1	89 14,1 %	175 27,8 %	158 25,1 %	114 18,1 %	93 14,8 %	629
Patienten - Gruppe 2	112 17,8 %	264 41,9 %	179 28,5 %	49 7,8 %	25 4 %	629

3.2.4.0. Ausfall der Tuberkulinreaktion in Abhängigkeit vom Alter

Die folgenden Tabellen (Tabellen 4 und 5) zeigen den Ausfall der Tuberkulinreaktion in Abhängigkeit vom Alter bei Patienten ohne und mit Tuberkulose.

In den Tabellen deutet sich bei beiden Patientengruppen eine Abnahme der positiv Reagierenden bei Zunahme der negativ Reagierenden mit steigendem Alter an (siehe auch Abbildungen 2 und 3). Eine Veränderung der Tuberkulinreizschwelle mit zunehmendem Alter wird nicht sichtbar (Tabellen 6 und 7).

Tabelle 4

Patienten - Gruppe 1

Alter	positiv Reagierende	negativ Reagierende	
bis 75	217 88,6 %	28 11,4 %	245
76 - 85	237 84,0 %	45 16,0 %	282
86 - 95	79 80,6 %	19 19,4 %	98
über 95	3 75,0 %	1 25,0 %	4
insgesamt	536 85,2 %	93 14,8 %	629

Tabelle 5

Patienten - Gruppe 2

Alter	positiv Reagierende	negativ Reagierende	
bis 75	377 97,7 %	9 2,3 %	386
76 - 85	200 99,9 %	13 6,1 %	213
86 - 95	26 89,7 %	3 10,3 %	29
über 95	1 100 %	./.	1
insgesamt	604 96,0 %	25 4 %	629

Abbildung 2

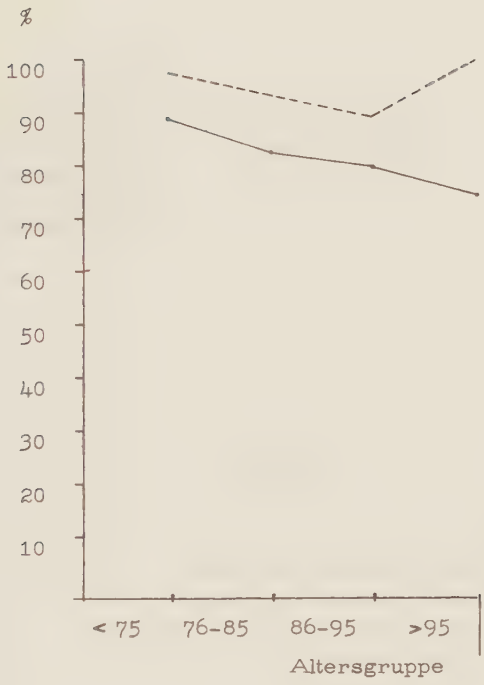

Abb. 2:

Anteil der Tuberkulin-positiven beider Patientengruppen in den verschiedenen Altersgruppen

Abbildung 3

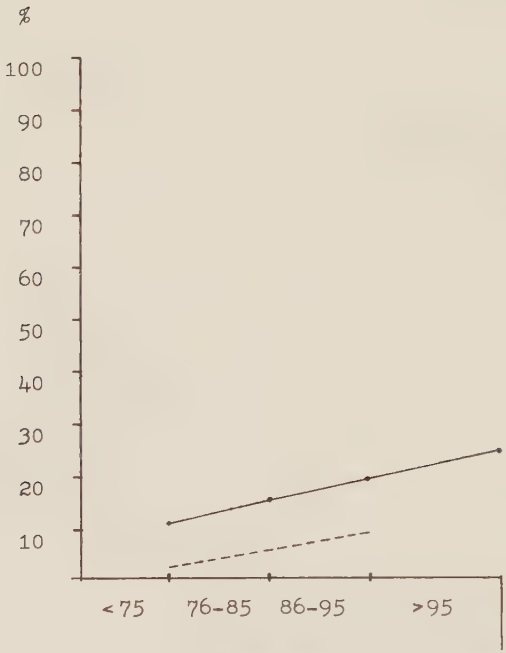

Abb. 3:

Anteil der Tuberkulinnegativen beider Patientengruppen in den verschiedenen Altersgruppen

Tabelle 6

PATIENTEN - GRUPPE 1

Alter	0,1 TE	1 TE	10 TE	100 TE	100 TE neg.	
- 75 J.	38 15,5 %	74 30,2 %	62 25,3 %	43 17,6 %	28 11,4 %	245
76 - 85 J.	37 13,2 %	74 26,2 %	76 27 %	50 17,7 %	45 16 %	282
86 - über 95 J.	14 13,7 %	27 26,5 %	20 19,6 %	21 20,6 %	20 19,6 %	102

Tabelle 7

PATIENTEN - GRUPPE 2

Alter	0,1 TE	1 TE	10 TE	100 TE	100 TE neg.	
- 75 J.	75 19,4 %	167 43,3 %	99 25,6 %	36 9,32 %	9 2,38 %	386
76 - 85 J.	35 16,4 %	88 41,3 %	68 31,9 %	9 4,2 %	13 6,1 %	213
86 - über 95 J.	2 6,7 %	9 30 %	12 40 %	4 13,3 %	3 10 %	30

Bei der Überprüfung der Abhängigkeit der Tuberkulinempfindlichkeit vom Alter wurde bei den Patienten ohne Tuberkulose kein Unterschied sichtbar ($\chi^2 = 7{,}1$). Bei den Patienten mit Tuberkulose war ein Unterschied statistisch nachweisbar ($\chi^2 = 21{,}1$). Das Ergebnis des Chiquadrat-Tests sprach für eine unterschiedliche Wahrscheinlichkeit des Auftretens der einzelnen Tuberkulinkonzentrationen. Aufgrund eines Vergleichs der beobachteten mit den erwarteten Zellbesetzungen sind die Unterschiede im wesentlichen darauf zurückzuführen, daß die Negativen der ersten Altersgruppe unterrepräsentiert und in den beiden anderen Altersgruppen überrepräsentiert sind. Darin liegt kein statistischer Nachweis für die Zunahme negativer Tuberkulinreaktionen mit steigendem Alter.

3.3.0.0. Klinische Gesichtspunkte

3.3.1.0. Klinik für Chronisch und Alterskranke

Unter den Thoraxröntgenbefunden der Patienten der Klinik für Chronisch und Alterskranke - Patienten-Gruppe 1 - wurden alte tuberkulöse Veränderungen ohne Anhalt für Aktivität 115 mal (18,3 %) beschrieben; zwölf dieser Patienten hatten anamnestisch eine tuberkulöse Erkrankung angegeben. Stellt man diesen Fällen diejenigen Patienten gegenüber, die weder anamnestisch noch röntgenologisch einen Anhalt für eine frühere Erkrankung boten, so ergeben sich hinsichtlich der Tuberkulinempfindlichkeit kaum Unterschiede, wie die Tabelle 8 verdeutlicht.
Die Überprüfung mit Hilfe des Chiquadrat-Tests ergab keinen signifikanten Unterschied der Tuberkulinempfindlichkeit ($\chi^2 = 1{,}35$).

Tabelle 8

	0,1 TE	1 TE	10 TE	100 TE	100 TE neg.	
Patienten ohne Nachweis einer tuberkulösen Erkrankung	73 14,2 %	141 27,4 %	130 25,3 %	91 17,7 %	79 15,4 %	514
Patienten mit röntgenologisch nachgewiesenen alten tuberkulösen Lungenveränderungen	15 13,0 %	35 30,4 %	28 24,3 %	23 20,0 %	14 12,2 %	115

Von den 629 Patienten dieser Gruppe sind 387 (61,5 %) verstorben. Von diesen wurden 181 (47,3 %) obduziert.

Bei sechs von ihnen ergab sich eine alte stabilisierte Lungen-Tb: Sie hatten alle bei 1 TE positiv reagiert. Eine Patientin hatte eine alte inaktive Hiluslymphdrüsentuberkulose, der Tuberkulintest war bei 10 TE positiv. Bei fünf Frauen (2,8 % aller Sezierten) mit einem Durchschnittsalter von 86,4 Jahren konnte nachträglich eine aktive Tuberkulose festgestellt werden mit folgenden Organmanifestationen:

1. Eine frische hämatogen entstandene miliare Lebertuberkulose.
2. Eine exacerbierte Mittellappentuberkulose.
3. Eine frische verkäsende Halslymphknotentuberkulose.
4. Eine frische mediastinale Lymphknotentuberkulose.
5. Eine exacerbierte Tuberkulose der hilären Lymphknoten.

Bei diesen Patientinnen war der Tuberkulintest in 4 Fällen bei 1 TE positiv, in einem Fall bei 0,1 TE.

3.3.1.1. Die negativ Reagierenden der Patienten-Gruppe 1

In der Patienten-Gruppe 1 ist die Tuberkulinreaktion mit 100 TE bei 93 Personen, das sind 14,8 % aller Getesteten dieser Gruppe, negativ ausgefallen. Die Frauen überwiegen dabei mit 81 von 93 Patienten.

Bei keinem dieser Patienten war in der Anamnese eine tuberkulöse Erkrankung angegeben; auch klinisch bestand kein Anhalt dafür. Bei 14 von ihnen wurden in der Röntgenbefundung der Lunge alte, z. T. kalkdichte Veränderungen tuberkulöser Genese beschrieben. Von 30 verstorbenen Personen, die negativ reagiert hatten, wurden 15 obduziert. Bei zwei von ihnen wurden alte inaktive tuberkulöse Lungenveränderungen beschrieben (eine alte stabilisierte Lungen-Tb, ein alter Primärkomplex im rechten Lungenunterlappen).

Bei 25 dieser tuberkulinnegativen Patienten war zum Zeitpunkt der Testung ein Diabetes mellitus bekannt. Das sind 26,8 % aller Tuberkulinnegativen. Der Anteil der Diabetiker an allen Patienten dieser Gruppe beträgt 149 (23,7 %).
Fünf Patienten (5,4 % der negativ Reagierenden) litten an einer malignen Erkrankung. Einmal lag eine Retikulosarkomatose der Lymphknoten und einmal eine lymphatische Leukämie vor.

Unter allen Patienten der Patienten-Gruppe 1 fanden sich 51 (8,1 %) mit Malignomen, darunter war nur ein Fall von lymphatischer Leukämie.

Bei zehn Patienten war eine chronische Pyelonephritis, bei acht ein chronischer Harnwegsinfekt festgestellt worden. Sechs Patienten hatten eine Lebercirrhose. Bei zwei Patienten lag eine Sklerodermie vor. Bei den übrigen Patienten fanden sich vorwiegend Apoplexien, postapoplektische Zustände, allgemeine und cerebrale Durchblutungsstörungen, Veränderungen des Skelettsystems, Herz- und Kreislauferkrankungen, Emphysem und chronische Bronchitis.

Das Durchschnittsalter der tuberkulinnegativen Patienten betrug 80,5 Jahre.

3.3.2.0. Lungenklinik

Von den Patienten der Berliner Lungenklinik waren 254 (40,4 %) bereits in früheren Jahren ein- oder mehrmals tuberkulös erkrankt. Diese Erkrankungen lagen zwischen den Jahren 1910 und 1974.

Unter den 629 Tuberkuloseerkrankungen fanden wir 530 (84,4 %) Lungentuberkulosen;

bei 392 (62,2 %) handelte es sich um einen bilateralen Befund. Die folgende Aufstellung gibt Aufschluß über die Häufigkeit der übrigen Organmanifestationen

Lymphknoten-Tb	25 Patienten
Lymphknoten- und Lungen-Tb	12 "
Urogenital-Tb	5 "
Urogenital- und Lungen-Tb	3 "
Knochen-Tb	6 "
Knochen- und Lungen-Tb	2 "
Haut-Tb	1 "
Haut- und Lungen-Tb	1 "
Pleuritis exsudativa tuberculosa	4 "
Pleuritis exsudativa tuberculosa und Lungen-Tb	23 "
Bronchus-Tb	2 "
Bronchus- und Lungen-Tb	3 "
Bronchus- und Lymphknoten-Tb	1 "
Bronchus- und Knochen-Tb	1 "
Bronchus-Tb und Pleuritis exsudativa tuberculosa	1 "
Lungen-Tb und Tb des visceralen Peritoneums	1 "
Kehlkopf- und Lungen-Tb	1 "
Lungen- und Darm-Tb	1 "
Lungen- und Lymphknoten-Tb und Pleuritis- und Pericarditis tuberculosa	1 "
Lungen- und Lymphknoten-Tb mit miliarer Streuung in Leber und Nieren	1 "
Lungen-Tb und tuberculöser Brustwandabszeß	1 "
Nebenhoden-Tb	1 "
Miliare Leber-Tb	1 "

Es verstarben 130 Patienten dieser Gruppe. Davon wurden 44 Patienten obduziert. Bei allen konnte die klinisch gestellte Diagnose bestätigt werden.

Die klinische Diagnosestellung einer Tuberkulose wurde durch vier Untersuchungsmethoden als gesichert angesehen, und zwar durch:

1. Die Röntgenuntersuchung (mit Verlaufskontrolle unter antituberkulöser Therapie).
2. Den mikroskopischen Nachweis von Tb-Bakterien.
3. Den kulturellen Nachweis von Tb-Bakterien.
4. Den histologischen Nachweis.

Im folgenden ist die Häufigkeit der einschlägigen Untersuchungsmethoden, die jeweils zu einer positiven Diagnosestellung geführt haben, aufgeführt.

Röntgen	215 mal
Röntgen und mikroskop. Tb-Nachweis	17 mal
Röntgen und kultureller Tb-Nachweis	55 mal
Röntgen, mikroskop. und kultureller Tb-Nachweis	249 mal
Kultureller Tb-Nachweis	5 mal
Kultureller und mikroskop. Tb-Nachweis	12 mal
Histologischer Nachweis	21 mal
Kultureller und histologischer Nachweis	2 mal

Mikroskopisch, kultureller und histologischer Nachweis	3 mal
Röntgen und histologischer Nachweis	20 mal
Röntgen, mikroskopischer und histologischer Nachweis	2 mal
Röntgen, kultureller und histologischer Nachweis	5 mal
Röntgen, mikroskopisch, kultureller und histologischer Nachweis	23 mal

Dabei ergaben sich keine auffallenden Unterschiede in der Tuberkulinempfindlichkeit bei Patienten mit einer bakteriologisch oder histologisch gesicherten tuberkulösen Erkrankung im Vergleich zu den röntgenologisch festgestellten Diagnosen. Dies zeigt Tabelle 9.

Der Chiquadrat-Test entschied für die Nichtablehnung der Nullhypothese. Der große Stichprobenumfang läßt die Aussage zu, daß kein Unterschied in der Wahrscheinlichkeit des Auftretens der einzelnen Stufen des Tuberkulintests zwischen den Arten der Diagnosestellung besteht ($\chi^2 = 2,5$).

Tabelle 9

	0,1 TE	1 TE	10 TE	100 TE	100 TE neg.	
Röntgenologisch gesicherte Tuberkulosen	35 16,3 %	90 41,9 %	62 28,8 %	21 9,8 %	7 3,3 %	215
Bakteriologisch oder histologisch gesicherte Tuberkulosen	77 18,6 %	174 42,0 %	117 28,3 %	28 6,8 %	18 4,3 %	414

3.3.2.1. Die negativ Reagierenden der Patienten-Gruppe 2

Unter diesen Patienten befanden sich 25 Patienten (4 %) mit einem negativen Tuberkulintest. Auch hier überwiegen die Frauen.

Die Krankengeschichte dieser Patienten wurde auf Krankheitsverlauf und Tuberkuloseform hin durchgesehen.
Es ergaben sich folgende Lokalisationen der Tuberkulose:

Eine Halslymphknoten-Tb;

eine Rippen-Wirbelkörper-Tb mit miliarer Lungen-Tb;

eine cavernisierte bilaterale Lungen-Tb mit Pleuritis- und Pericarditis tuberkulosa und Halslymphknoten-Tb;

eine ausgedehnte bilaterale Lungen-Tb mit miliarer Streuung in andere Organe;

fünfzehn bilaterale Lungen-Tuberkulosen der verschiedensten Formen und der unterschiedlichsten Ausdehnung.

Neunzehn dieser Patienten, die sich in einem stark reduzierten bis kachektischen Ernährungszustand befanden, verstarben in den ersten Wochen bis Monaten nach der stationären Aufnahme. Bei drei von ihnen wurde die Diagnose durch Sektion bestätigt. In dreizehn Fällen konnte die Diagnose durch den mikroskopischen und kulturellen

Nachweis von Tuberkulose-Bakterien und durch das Thorax-Röntgenbild gestellt werden. Dreimal wurde die Diagnose allein durch den Thoraxröntgenbefund bestimmt. Bei einem 65-jährigen Patienten in gutem Allgemein- und Ernährungszustand wurden aus dem Sputum atypische chromogene Mykobakterien nachgewiesen. Die restlichen fünf Patienten dieser Untergruppe konnten nach Abschluß des stationären Aufenthaltes nach Hause entlassen werden. Bei der stationären Aufnahme hatten sich drei von ihnen in sehr schlechtem Allgemein- und Ernährungszustand befunden. Bei einer Patientin gelang der Nachweis von Tuberkulosebakterien aus dem Sputum. In den übrigen Fällen erfolgte die Diagnosestellung röntgenologisch; zwei von ihnen litten an einer seit Jahren bekannten Tuberkulose.

4.0.0.0. D I S K U S S I O N

4.1.0.0. Die Bedeutung des Tuberkulintests im Alter für die Aktivitätsdiagnose einer Tuberkulose

Die eingangs gestellte Frage nach der Aussagekraft des Tuberkulintests nach Mendel-Mantoux für die Aktivitätsdiagnose einer Tuberkulose im Alter - über die seuchenhygienische Bedeutung hinaus - ist negativ zu beantworten, wie die folgenden Erläuterungen klarstellen.

Wie auf Seite 26 dargestellt, ist die Spezifität des Tuberkulintests so gering, der Anteil der falsch positiven Befunde so hoch, daß seine Anwendung in unserer speziellen Altersgruppe nicht sinnvoll ist.

Bei der Auswertung der Untersuchungsergebnisse auf der Grundlage des Tuberkulintests nach Mendel-Mantoux bei alten Patienten ohne und mit Tuberkulose fiel die unterschiedliche Verteilung der Geschlechter auf. Bei den Patienten ohne aktive Tuberkulose überwiegen die Frauen mit 74,2 %. Im Krankenhaus für Chronisch und Alterskranke überwiegen die Frauen

wegen ihrer längeren Lebenserwartung und aus sozialen Gründen (Falck$_2$). Bei Patienten mit Tuberkulose beträgt ihr Anteil nur 42,3 %. Das Überwiegen der Männer bei tuberkulösen Erkrankungen ist allgemein bekannt. Unter den 820 Neuzugängen in Berlin an über 60-jährigen tuberkulös Erkrankten im Jahre 1972 befanden sich 45,6 % Frauen und 54,4 % Männer (Falck$_2$).

Von den jeweils 629 Personen beider Patienten-Gruppen zeigten auf die Testung mit Tuberkulin GT Hoechst der Stärken 0,1 TE bis 100 TE 93 (25 %) Patienten der Gruppe 1 und 25 (4 %) Patienten der Gruppe 2 eine negative Reaktion.

Von den 536 positiv Reagierenden der Patienten aus der Klinik für Chronisch und Alterskranke hatten nur fünf eine aktive Tuberkulose, die nach dem Tode durch Sektion gesichert wurde. Bei den 531 anderen Patienten lag keine bekannte aktive Tuberkulose vor. Dabei ist zu beachten, das Thorax-Röntgenaufnahmen alter Menschen schwierig zu beurteilen sind, so daß ihre Aussagekraft in dieser Hinsicht problematisch sein kann. Der Vergleich der Tuberkulintestergebnisse bei Patienten mit röntgenologisch nachgewiesenen alten inaktiven tuberkulösen

Veränderungen der Lunge mit den Patienten ohne röntgenologisch feststellbare Veränderungen hat im übrigen keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Tuberkulinempfindlichkeit ergeben.

Bei der Aufschlüsselung des Ausfalls des Tuberkulintests mit den Stärken 0,1 bis 100 TE bei beiden Patienten-Gruppen war, wie erwartet, statistisch ein qualitativer Unterschied zwischen den tuberkulös und den nicht tuberkulös Erkrankten nachzuweisen. Wie die Tabelle 3 zeigt, ist der Unterschied jedoch quantitativ gering. Bei beiden Patienten-Gruppen liegt der höhere Prozentsatz der positiv Reagierenden in der Testgruppe mit 1 TE. Das ist die Teststärke, die die Grenze der Aktivität einer Tuberkulose angeben soll (Unholtz). Kennzeichnend ist auch, daß bei den Männern die Reaktion auf 0,1 TE in beiden Patientengruppen gleich hoch ist (Patienten-Gruppe 1 19,3 %; Patienten-Gruppe 2 19,0 %).

Diese Ergebnisse stimmen im wesentlichen überein mit einer Untersuchung von Unholtz, der unter inaktiven Tuberkulösen der Jahre 1960/61 49 % auf 0,1 und 1 TE positiv Reagierender bei über 50-jährigen Patienten herausfand. Daß dies kein Zufallergebnis war, beweisen Zahlen der Jahre 1959/60 mit

41 % sowie die Ergebnisse der über 50-jährigen Nichttuberkulösen mit 35 % an positiven Reaktionen bei 0,1 TE und 1 TE (Unholtz).
Unholtz kam zu dem Schluß, daß der Tuberkulintest nach Mendel-Mantoux in der Altersgruppe der über 50-Jährigen zur Frage der Aktivität einer Tuberkulose wertlos sei. Nach unseren Untersuchungsergebnissen ist dem zuzustimmen.

Es erscheint in diesem Zusammenhang wichtig, auf die Faktoren hinzuweisen, von denen die Aussagekraft aller Tuberkulintestungen abhängig ist und beeinträchtigt wird, wie z. B. Tuberkulindosis, Tuberkulinform, Testtechnik und Ablesetechnik. Zutreffend, weil durch eigene klinische Erfahrung bestätigt, sagt Freerksen, daß es kaum vergleichbare Tuberkulinreaktionen geben dürfte, weil es an den jeweils identischen Testbedingungen fehlt.

Die Verbesserung mag in der von Averbach und Klujev gewiesenen Richtung liegen. Diese Autoren weisen auf die Bedeutung weiterer immunologischer Reaktionen hin, die zum Problem der Überempfindlichkeit des verzögerten Typs bei der Entstehung und Entwicklung der Immunität überhaupt und insbesondere der Tuberkulose heranzu-

ziehen sind. Sie nennen beispielhaft Tests der Zelltransformation, Migrationshemmung und zytotoxischen Wirkung der Lymphocyten, mit deren Hilfe die Kenntnis vom Wesen der Immunität der Tuberkulose vertieft und deren Diagnose verfeinert werden kann.

4.2.0.0. Tuberkulintest im Alter und Immunitätsverlust

Die Untersuchung unseres Patientenguts hat keinen Nachweis für den Immunitätsverlust im Alter erbracht. Die Tuberkulinreaktion als beispielhafte Überempfindlichkeitsreaktion vom Spättyp konnte die häufig beschriebene altersbedingte Abnahme der zellulären Immunantwort statistisch nicht bestätigen.

Unter 1258 Patienten beider Gruppen (Patienten ohne Tuberkulose und Patienten mit Tuberkulose) im Alter von 65 bis über 95 Jahren haben bei der Tuberkulintestung nach Mendel-Mantoux 1140 (90,6 %) eine positive Reaktion gezeigt. Diesen stehen 118 (9,8 %) Patienten gegenüber, die auf eine Testung mit 100 TE Tuberkulin GT negativ reagiert haben. Dabei entfallen auf die Patienten ohne Tuberkulose 93 (14,8 %) negativ Reagierende und auf die

Patienten mit Tuberkulose 25 (4 %) negativ Reagierende.

Ein positiver Ausfall der Tuberkulinreaktion bei 90,6 % aller Getesteten kann nicht als beweiskräftiger Hinweis für eine Abnahme der zellulären Immunantwort am Beispiel der Tuberkulinreaktion gewertet werden.
Die in den Tabellen 4 und 5 sichtbare geringe kontinuierliche Zunahme der negativ Reagierenden mit zunehmendem Alter ist statistisch nicht signifikant.

Unter den 93 negativ Reagierenden der Patienten-Gruppe 1 befinden sich 81 (12,9 %) Frauen und 12 (1,9 %) Männer aller Getesteten dieser Gruppe. In der Patienten-Gruppe 2 reagierten 14 (5,3 %) Frauen und 11 (3,0 %) Männer negativ.

Haegi beschreibt auf Grund eigener Untersuchungen eine nur geringe Abnahme der Tuberkulinempfindlichkeit mit zunehmendem Alter. Bei den Männern hat er in seinen Fällen eine höhere Tuberkulinempfindlichkeit als bei den Frauen festgestellt. Giannini weist an Hand von 1285 Tuberkulintestungen nicht-tuberkulöser Patienten der Altersklassen von 15 Jahren bis über 75 Jahren nach, daß der Anteil der negativ

reagierenden älteren Frauen größer ist als der der Männer. Das stimmt mit unseren Ergebnissen überein. Der Anteil der negativ Reagierenden bei den über 65-Jährigen insgesamt ist bei Giannini höher als in unserem Patientengut. Eine noch stärkere Differenz besteht zum Untersuchungsergebnis von Cioranescu und Mitarbeitern; sie stellen eine Zunahme der negativen Reaktionen von 29,6 % (bei 45-59-Jährigen) auf 53,1 % (bei den 70-79-Jährigen) fest. Die Verfasser nehmen eine Areaktivität der Haut des alten Menschen gegen Tuberkulin an.

Bei den negativ Reagierenden der Patienten-Gruppe 1 kann es sich 1. um Patienten handeln, die sich nie mit Tuberkulosebakterien auseinandergesetzt haben; dies ist allerdings gerade bei diesen alten Menschen, die vorwiegend aus Berlin stammen und zwei Kriege mit ihren Folgen und deshalb Zeiten hoher Tuberkulosemorbidität in Berlin erlebt haben, nicht anzunehmen. Diese Patienten können 2. ihre Erkrankung überwunden haben, also biologisch geheilt sein; sicher gehören dazu die 14 Patienten, bei denen röntgenologisch alte tuberkulöse Veränderungen beschrieben wurden. Es können sich 3. Patienten darunter befinden, die nie eine Überempfindlichkeit gegen

Tuberkulin entwickeln (Birkhäuser, Jaccard).

Die oft beschriebene altersbedingte Veränderung der Haut durch verminderten Kontakt des Antigens mit den immunkompetenten Zellen und ein allgemeines Nachlassen der zellulären Immunantwort im Alter können jedenfalls nicht für den negativen Ausfall gerade der Tuberkulinreaktion ursächlich sein. Denn dafür ist der Prozentsatz der Tuberkulinpositiven bei der Anzahl der insgesamt überprüften Fälle zu hoch.

Unter den negativ Reagierenden der Patienten-Gruppe 2 befanden sich 22 von insgesamt 25 Patienten in hochgradig reduziertem Ernährungs- und Allgemeinzustand. Von ihnen verstarben 19. Daraus ist zu schließen, daß die negative Tuberkulinreaktion bei diesen Patienten Ausdruck einer negativen Anergie war. Die bei einem weiteren Patienten nachgewiesenen atypischen chromogenen Myobakterien könnten hier die Ursache für die negative Reaktion sein (Simon, Freerksen, Spieß). Bei den anderen beiden Patienten ist die Ursache für die negative Reaktion unklar, wobei zu bedenken ist, daß Nichtreagierende alle Tuberkuloseformen aufweisen können, ohne daß sie sich im finalen Stadium befinden (Freerksen).

Der aus den Tabellen 4 und 5 sichtbar werdende geringe kontinuierliche Abfall der positiven Reaktion mit zunehmendem Alter hat sich bei der statistischen Überprüfung mit dem Chiquadrat-Test als nicht signifikant erwiesen.

Sighart erkannte bei seinen speziell auf Alterstuberkulose gerichteten Untersuchungen als Nebenergebnis keinen Abfall der Tuberkulinempfindlichkeit. Bei Griep und Bleiker erschien ein Maximum der positiv Reagierenden unter den bis zu 60-Jährigen. Danach war zwar ein Abfall der Tuberkulinempfindlichkeit der Nichttuberkulösen zu beobachten, jedoch kein Absinken bei den Tuberkulösen. Zu ähnlichen Feststellungen gelangten Caplin und Mitarbeiter. Die jüngste Arbeit mit abweichenden Ergebnissen stammt von Ranft und Mitarbeitern. Diese führten in einer Medizinischen Klinik eine Tubergen-Testung bei 666 Patienten aller Altersklassen durch. Darunter waren insgesamt 32,4 % negativ Reagierende, unter denen die Personen im vollendeten 6. Lebensjahrzehnt und älter mit steigendem Anteil vertreten waren. Positiv reagierten 67,7 % aller Untersuchten, von denen der jeweils höchste Anteil bei den Frauen mit 74 % im Alter bis zu 50 Jahren, bei den Männern mit 86 % im Alter bis zu 60 Jahren ermittelt wurde.

Wie die Tabellen 6 und 7 zeigen, läßt sich bei den Patientengruppen innerhalb der verschiedenen Altersgruppen keine Abhängigkeit der Tuberkulinreizschwelle vom Alter nachweisen.

Jaccard untersuchte 2.500 Patienten aller Altersklassen mit dem Ziel der Reizschwellenbestimmung nach Liebermeiser mit Alt-Tuberkulin. Seine Patienten litten an den verschiedensten Erkrankungen, auch an Tuberkulose. Er fand zahlenmäßig einen Kumulationspunkt der tuberkulinpositiven Patienten im 50. Lebensjahr, entsprechend eine Zunahme der Tuberkulinnegativen im höheren Alter. Der Anteil beider Geschlechter war annähernd gleich. Auch er stellte keine Änderung der Tuberkulinreizschwelle mit zunehmendem Alter fest, was unsere Ergebnisse stützt.

Auch Schröder, der die Reizschwelle nach Liebermeister mit Tuberkulin GT Dessau bei Nichttuberkulösen und Tuberkulösen bestimmte, kam zu gleichartigen Erkenntnissen.

5.0.0.0. Zusammenfassung

Es wurde der Ausfall der Tuberkulin-Reaktion nach Mendel-Mantoux an Hand des Krankengutes aus der inneren Abteilung eines Krankenhauses für Chronisch und Alterskranke und einer Lungenklinik überprüft. In die Untersuchung wurden zwei je 629 Personen umfassende Patientengruppen älterer und alter Personen ohne und mit Tuberkulose einbezogen.

Die Auswertung des Tuberkulin-Tests nach Mendel-Mantoux bei älteren und alten Menschen hat ergeben:

1. Der Ausfall dieses Tests hat keine Bedeutung für die Aktivitätsdiagnose einer Tuberkulose im höheren Alter.

2. Eine altersbedingte Abnahme der zellulären Immunantwort kann nicht durch die Tuberkulinreaktion als Beispiel der Überempfindlichkeitsreaktion vom Spättyp belegt werden.

Im Alter mag bei der zellvermittelten Immunität die Gedächtnisfunktion der Zellen erhalten geblieben sein, während die Fähigkeit der Immunzellen zum Erkennen neuer Antigene beeinträchtigt erscheint.

L I T E R A T U R

Ablorh-Odjidja, Stephen:

Problematik der Grippeimpfung.

Inaugural-Dissertation, FU Berlin 1972

Anarson, B.G. and Waksman, B.H.:

Tuberculin-Sensitivity.

Fortschr. d. Tuberkuloseforschung 13 (1964) S. 2 - 69

Averbach, M., Klujev, V.:

Immunologische Tuberkuloseteste.

Moderne Medizin 3 (1973), S. 191 - 198

Baumgartner, L.:
1

Age and antibody production. I. Qualitative changes in antisera with age.

J. Immunol. 27 (1934), S. 407 - 416

Baumgartner, L.:
2

Age and antibody production. II. Further changes in antisera with age.

J. Immunol. 27 (1934) S. 417 - 424

Birkhäuser, H.:

Die Tuberkulinreaktion.

Praxis 64 (1975) S. 575 - 577

Burnet, F. M.:

An immunological approach to ageing.

Lancet I/I (1970), S. 358 - 360

Caplin, M., Silver, C.P. and Wheeler, W.F.:

Tuberculin sensitivity in the middle-aged and elderly.

Tubercle 39 (1958), S. 84 - 89

Chase, W.:

The cellular transfer of cutaneous hypersensibility to tuberculin.

Prc. Soc. Exp. Biolog. and Med. 59 (1945) S. 134 - 135

Cioranescu, M., Solacolu, Vl.:

Bestimmung der Tuberkulinempfindlichkeit und BCG-Impfung bei alten Menschen.

Z. Altersforsch. 24/2 (1971), S. 155 - 162

Cottier, H., Hess, M.W., Roos, B. und Sordat, B.:

Die zellulären Grundlagen der immunbiologischen Reizbeantwortung.

Verh. dtsch. Ges. Path. 54 (1970), S. 1 - 27

Denz, F. A.:

Age changes in lymph-nodes.

J. Path. Bact. 59 (1947), S. 575 - 591

Droller, H., Middleton, R.S.W., Selvaraj, V.T. and Timothy, O. R.:

Delayed celluar immunity response as measured by tuberculin testing of an elderly population.

Geront. clin. 15 (1973) S. 84 - 93

Dumonde, D.C.:

Mediators of cellular immunity in man.

Proc. roy. Soc. Med. 63 (1970), S. 899 - 902

Falck, I.:
1
Die Bedeutung der rheumatischen Arthritis in der Geriatrie.

Veröffentlichungen der Dtsch. Gesellsch. f. Ger. - Beihefte Bd. 3 (1970), S. 179 - 182

Falck, I.:
2
Tuberkuloseprobleme in der Geriatrie

Z. Geriatrie Bd. 8, S. 12 (1975)

Falck, I. und Eggert, E.:

Influenza-Vaccination alter, chronisch kranker Menschen.

Z. Gerontologie 1 (1968), 72

Fischer, R., Schmalzl, F.:

Über die Hemmbarkeit der Esteraseaktivität in Blutmonocyten durch Natriumfluorid.

Klin. Wschr. 42 (1964) S. 751

Freerksen, E.:

Immunbiologie und Aktivität der Tuberkulose.

Tuberkulosearzt 17 (1963), S. 495 - 503

Friedberger, E., Bock, G. und Fürstenhein, A.:

Zur Normalantititerkurve des Menschen durch die verschiedenen Lebensalter und ihre Bedeutung für die Erklärung der Hautteste.

Z. f. Immunitätsforschung 64 (1929), S. 294 - 319

Furth, R.v. und Dieselhoff-Den Dulk:

The kinetics of promonocytes and monocytes in the bone marrow

J. exp. Med. 132 (1970), S. 813 - 828

Furth, R.v., Hirsch, I.G., Fedorko, M.:

Morphology and peroxidase cytochemistry of mouse promonocytes, monocytes and makrophages.

J. exp. Med. 132 (1970), S. 794 - 807

Haferkamp, O., Schlettwein-Gsell, D., Schwick, H.G. und Störiko, K.:

Serumproteine im hohen Lebensalter unter besonderer Berücksichtigung der Immunglobuline und Antikörper.

Klin. Wschr. 44 (1966), S. 725

Giannini, D., Sloan, R.S.:

Tuberculin survey of 1285 adults with special reference to the elderly.

Lancet I (1957), S. 525 - 527

Gillissen, G.:

Mycobacteriaceae.

In: Lehrbuch der Medizinischen Mikrobiologie. (ed. R. Reploh und H.-J. Otte). Gustav Fischer Verlag, Stuttgart 1968, S. 373 - 393

Glüse, R.:

Untersuchung über den Verlauf haemagglutinationshemmender Antikörper gegen Influenzavirus A/England 42/72 nach einmaliger bzw. zweimaliger Vakzination bei zwei Impfkollektiven alter und chronisch Kranker.

Inaugural-Dissertation FU Berlin 1975

Greenberg, L.J. and Yunis, E.J.:

Immunologic control of aging: a possible primary event.

Gerontologia 18 (1972), S. 247 - 266

Griep, W.A., Bleiker, M.A.:

Notes on the tuberculin test.

Tubercle 38 (1957), S. 259 - 267

Gross, L.:

Immunological defect in aged population and its relationship to cancer.

Cancer 18 (1965), S. 201 - 204

Hamperl, H.:

Lehrbuch der Allgemeinen Pathologie und der Pathologischen Anatomie. 24/25. Auflg. 1960
Springer Verlag Berlin-Göttingen-Heidelberg

Haegi, V.:

Die Tuberkulinreaktion als diagnostische Methode.

Internist 10 (1966) S. 498 - 502

Heine, K.M., Stobbe, H., Klatt, R., Sahi, J., Herrmann, H.:

Lymphocyte function in the aged.

Helvetica Medica Acta 35 (1969/70)
S. 484 - 489

Hirukawa, K. and Makinodan, T.:

Thymic involution: Effect on T-cell differentiation.

J. Immunol. 114 (1975) S. 1658 - 1664

Humphrey, J.H. and White, R.:

Kurzes Lehrbuch der Immunologie.

Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1971
S. 53 - 93, 330 - 364

Jaccard, G.:

Die Tuberkulinempfindlichkeit in einem internistischen Krankengut.

Schweiz. Med. Wschr. 26 (1957)
S. 842 - 846

Landsteiner, K. and Chase, W.:

Experiments on transfer of cutaneous sensitivity to simple compounds.

Proc. Soc. exp. Biolog. Med. 49 (1942) S. 668 - 690

Macher, E.:
1

Klinik der anaphylaktischen und allergischen Hautreaktionen.

Med. Welt 22 (1971), S. 943 - 948

Macher, E.:
2

Immunologische Mechanismen bei Arzneimittelallergien.

Z. Immunitätsforschung, experim. klin. Immunologie. Supplemente Bd. 1, S. 61 - 63 (1976)

Macher, E., Sommer, G.:

Immunreaktion Typ IV (zellvermittelte Immunität, Überempfindlichkeitsreaktion vom verzögerten Typ, Spätreaktion).

In: Praxis der Immunologie;herausgegeben Karl-Otto Vorlaender. 1. Aufl. 1976, Georg Thieme Verlag, Stuttgart. S. 455 - 474

Mackay, I.R.:

Ageing and immunological function in man.

Gerontologia 18 (1972), S. 285 - 304

Maßhoff, W.:

Die Morphologie der Immunitätsreaktionen.

Dtsch. Med. Wschr. 94 (1969), S. 554 - 559

Müftüoglu, A.U. and Yalcin, B.:

The spezific inhibition by antigen of the passive transfer of tuberculin reaction in man by sensitized lymphocytes.

Z. immunol. Forsch. 45 (1973), S. 413 - 417

Nöcker, J.:

Alterspathomorphose der Bluteiweißkörper.

Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 60 (1954), S. 865 - 868

Nossal, G.J.v.:

Die Regulation der Immunantwort.

Klin. Wschr. 47 (1969), S. 568 - 573

Pisciotta, A.V., Westring, D., de Prey, C. and Walsh, B.:

Mitogenic effect of Phytohaemagglutinin at different ages

Nature, 215 (1967), S. 193 - 194

Ranft, K., Hennemann, H. H., Beck, T.:

Tuberkulinkataster der Patienten einer medizinischen Klinik.

Prax. Pneumol. 30 (1976), S. 503 - 508

Rohr, H.P.:

Über den Einfluß der mononucleären Phagocyten (freie Makrophagen) auf die lokale Überempfindlichkeitsreaktion vom Spättyp, untersucht am Modell der Tuberkulinreaktion.

Inaugural-Dissertation FU Berlin 1973

Roos, B.:

Makrophagen: Herkunft, Entwicklung, Funktion.

Handbuch der allgem. Pathol.,Bd. 7/III, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1970, S. 1 - 104

Schröder, K.-J.:

Die Tuberkulinreaktion in der Differentialdiagnose der Lungenerkrankungen des Alters.

Z. Tuberkulose 114 (1959), S. 60 - 67

Seifert, H.:

Antistreptolysin-Titer und Lebensalter.

Z. inn. Med. 14 (1959), S. 641 - 644

Sighart, H.:

Besonderheiten der Alterstuberkulose.

Wien, Med. Wschr. 39 (1961), S. 625 - 628

Simon, C.:

Die Spezifität der Tuberkulinreaktion in ihrer Beziehung zu Hautallergie gegen Stoffwechselprodukte verschiedener Mykobakterien.

Klin. Wschr. 40 (1962), S. 631 - 641

Spieß, H.:

Der aktuelle Tuberkulintest.

Münch. Med. Wschr. 112 (1970), S. 1 - 5

Steffen, C.:

Allgemeine und experimentelle Immunologie und Immunpathologie.

Georg Thieme Verlag Stuttgart 1968, S. 39 - 410

Tsuyuguchi, I. and Kohmo, T.:

Local, passive transfer of PPD-delayed tuberculin hypersensitivity by guinea pig thymus-dependent lymphocytes.

Am. Rev. Resp. Disease 112 (1975), S. 535 - 539

Unholtz, K.:

Aussagewert der Tuberkulinreaktion für die Klinik der Erwachsenentuberkulose.

Beitr. Klin. Tuberk. 127 (1963), S. 181 - 184

Volkman, A. and Collins, F.M.:

Recovery of delayed-type hypersensitivity in mice following supressive doses of x-radiation.

J. immunol. 101 (1968), S. 846 - 859

Volkman, A. and Gowans, J.:
1

The production of makrophages in the rat.

Brit. J. exp. Pathol. 46, (1965), S. 50 - 61

Volkman, A. and Gowans, J.:
2

The origin of makrophages from bone marrow in the rat.

Brit. J. exp. Pathol. 46 (1965), S. 62 - 70

Waldorf, D.S., Willkens, R.F., Decker, J.L.:

Impaired delayed hypersensitivity in an aging population.

JAMA 203 (1968), S. 831 - 834

Walford, R.L.:
1

Antibody diversity, histocompatibility systems, disease states, and aging.

Lancet 12 (1970), S. 1226 - 1229

Walford, R.L.:
2

Immunologische Aspekte des Alterns.

Klin. Wschr. 47 (1969), S. 599 - 605

Wildführ, G.:

Altern und Immunitätslage.

Z. ges. Hyg. Grenzgeb. 5 (1959), S. 317 - 333

Zacharski, L. R., Elveback, L. R., Linman, J. W.:

Leukocyte counts in healthy adults.

Amer. J. clin. Pathol. 56 (1971), S. 148 - 150

Zinsser, H.:

Studies on the tuberculin reaktion and on spezific hypersensitiviness in bacterial infektion.

J. exp. Med. 24 (1921), S. 495 - 522

Frau Professor Dr. I. Falck danke
ich für die Überlassung des Themas
und das Interesse an der vorliegenden
Arbeit.

Gleichzeitig bedanke ich mich bei
Herrn J. Tritschler aus dem Institut
für medizinische Statistik und Dokumentation
der Freien Universität Berlin für seine
Unterstützung.

Lebenslauf

Ich wurde am 5. Juli 1938 in Coswig/Anhalt als Tochter des Chemikers Matthias Claudius und seiner Ehefrau Liesbeth geb. Klee geboren. Die Volksschule besuchte ich in Coswig und Schöneiche.
Seit 1953 wohne ich in Berlin (West). Hier legte ich am 9. März 1957 an der Sophie-Scholl-Oberschule die Reifeprüfung ab.
Vom Sommersemester 1958 bis zum Sommersemester 1964 studierte ich Humanmedizin an der FU Berlin. Das Staatsexamen bestand ich am 15. April 1965. Die praktische Ausbildung als Medizinalassistentin absolvierte ich in Berliner Kliniken. Am 14. Mai 1967 erhielt ich die ärztliche Approbation.

Von Mai 1967 an war ich als Assistenzärztin an der Lungenklinik Havelhöhe, von Februar 1969 bis Juli 1971 beim Gesundheitsamt Spandau als Fürsorgeärztin und anschließend wiederum als Assistenzärztin in der Klinik Havelhöhe tätig. Am 21. Mai 1974 erhielt ich die Anerkennung als Fachärztin für Lungenkrankheiten.
Seit Januar 1977 arbeite ich als niedergelassene Ärztin meines Fachgebiets.
Ich bin seit April 1965 verheiratet und habe einen im Oktober 1968 geborenen Sohn.